

Sonderdruck

Nachdruck nur mit Genehmigung des Verlages gestattet.

Medizinische
Habilitationsschrift
Erlangen

MEDIZIN UND ERNÄHRUNG

Ärztliche Monatsschrift
Organ der Internationalen
Gesellschaft für parenterale
Ernährung

Schriftleitung:
Prof. Dr. G. Berg, Erlangen
Dr. J. Papenberg, Heidelberg
Prof. Dr. K. Schreier, Nürnberg

Jg. 12/1971, Heft 1, Seite 1–5

Jg. 12/1971, Heft 2, Seite 30–36

Neubewertung der herkömmlichen Behandlung des unkomplizierten Ulkus Duodeni Leidens

Von M. Classen

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. med. L. Demling)

Georg Thieme Verlag · 7 Stuttgart 1 · Herdweg 63 · Ruf 29 06 46

1970 # 325



Zusammenfassung

Die klassische Therapie des unkomplizierten Ulkus duodeni Leidens basiert auf 2 Prinzipien: Die Produktion des peptisch aktiven Magensaftes soll eingeschränkt, bereits gebildete Magensäure gepuffert werden. Diese Untersuchung hatte eine Bewertung diätischer Regeln und verbreiteter therapeutischer Maßnahmen zur Hemmung der sekretorischen Aktivität des Magens zum Inhalt. Als Untersuchungsmethoden wählten wir die Aspirationstechnik und die pH-Ferntelemetrie mit einer von unserer Gruppe entwickelten Apparatur. Sie ermöglichen die Überprüfung der peroralen Applikationsform antisekretorischer Substanzen. Stets haben wir die Azidität des Mageninhaltes (pH) während und nach standardisierten Mahlzeiten über konstante Zeiträume gemessen. Die Ergebnisse wurden mit 3 statistischen Verfahren, welche inter- und intraindividuelle Vergleiche gestatten, ausgewertet.

Die Behandlung des Ulkus duodeni Leidens sollte unter Berücksichtigung der vorgelegten Untersuchungsergebnisse den nachstehenden Richtlinien zu folgen:

Akutes Ulkus

Allgemeine Maßnahmen: Die von Klinikern seit langem vermutete Bedeutung der Bettruhe zur Behandlung des akuten Ulkus ist noch nicht endgültig bewiesen. Auch die Empfehlung zu stationärer Behandlung beruht auf klinischer Empirie. Kontrollierte klinische Studien liegen zur Zeit nur für das Magengeschwür vor, dessen Heilungsdauer durch Klinikbehandlung signifikant verkürzt wird.

Spezielle Maßnahmen: Diät: Alle Nahrungsmittel regen die Säuresekretion an. Pufferkapazität und stimulierende Aktivität korrelieren. Speichel verstärkt die puffernde Wirksamkeit der Nahrung beträchtlich. Weitere Untersuchungen werden zeigen, ob der Begriff „Säurelocker“ für feste Speisen überhaupt aufrecht erhalten werden sollte. Eine normal zusammengesetzte, appetitliche Kost mit hohem Eiweißgehalt (20–25 kcal %), die in Abständen von 2 Stunden zugeführt wird, ist als Ulkusdiät geeignet. Spezielle „magenschonende“ Diäten bieten keine prinzipiellen und nachweisbaren Vorteile. Sekretionssteigernde Genußmittel sind ebenso wie die in großen Mengen schleimhautschädigenden Gewürze nicht gestattet.

Antazida: Eine Übersicht über die moderne Literatur wird vorgelegt. Besonders wichtig ist die Beobachtung, daß die postcoenale Gabe von Antazida deren Pufferwirkung auf mehrere Stunden verlängert.

Sekretionshemmung: Anticholinergica reduzieren die Säureproduktion, die Belegzellen und die Rezidivquote bei adäquater Dosierung, die individuell nach dem Auftreten leichter Nebenwirkungen zu steuern ist. In der Praxis sind Präparate, deren

Wirksamkeit durch pharmakologische und klinische Studien erwiesen ist, zu bevorzugen. Hexocycliumsulfat erwies sich im akuten Versuch bei 2 Untersuchungsreihen als ein wirksames Anticholinergicum. Erstmals wurde nachgewiesen, daß Promethazin bei peroraler Gabe die postprandiale Azidität beim Menschen und bei Experimenten am Hund erheblich zu senken vermag. Die Promethazinwirkung beruht zumindest teilweise auf der Hemmung von endogenem Gastrin. Der Einsatz dieses Medikaments in der Ulkusbehandlung ist sinnvoll. Lidocain ändert die gastralen Aziditätsverhältnisse p.c. beim Menschen nicht signifikant.

Intervallbehandlung

Die sekretionssteigernden Genußmittel sollen gemieden oder erheblich eingeschränkt und dann nur in geringen Mengen nach dem Essen konsumiert werden. — Sonstige diätetische Restriktionen sind weder erforderlich noch sinnvoll. — Anticholinergica vermindern die Rezidivquote. Die Berechtigung einer neuralen Sekretionshemmung über Jahre ist daraus abzuleiten.

Neue Möglichkeiten der Ulkusbehandlung

Aus der Vielzahl neuer Behandlungsvorschläge für das Ulkus duodeni Leiden scheinen Sekretin, Gastrinantagonisten und Heparin, bzw. Heparinoide besonders erfolgversprechend zu sein.

Summary

The classical treatment of uncomplicated duodenal ulcers is based on two principles: The production of peptically active gastric juice should be reduced, and gastric acid that is already present should be buffered. This investigation was concerned with the assessment of dietary rules and general therapeutic measures for inhibition of the secretory activity of the stomach. As methods we chose the aspiration technique and the pH telemetry apparatus developed by our group. Thus the peroral form of antisecretory substances could be examined. We measured the acidity of the contents of the stomach, during and after standardized meals, over constant time periods. The results were analyzed with three statistical processes, allowing both inter- and intraindividual comparisons. According to the results put forward by this investigation, the following guidelines should be followed in the treatment of duodenal ulcer:

Acute ulcer

General measures: The importance of bedrest in the treatment of acute ulcers, still has not been conclusively proved. Also, the recommendation of hospital treatment is based on clinical empiricism. Controlled studies up to this time have only shown that the healing time for a gastric ulcer is significantly shortened by clinical treatment.

Special measures: Diet: any kind of food will stimulate acid secretion. Buffer capacity and stimulating activity are correlated. Saliva markedly increases the buffering strength of food. Further investigations will show whether the concept „acid-stimuli“ for solid foods should be generally upheld. A normal combination of appetizing food with high protein content (20 to 25 kcal⁰/₀), eaten at two-hour intervals, makes a suitable ulcer diet. Special soft diets offer no demonstrable advantages. Stimulants that increase secretion as well as spices which may damage mucous membranes, are not allowed.

Antacids: A summary of the modern literature is presented. Especially important is the observation that the postcoenal administration of antacids prolongs their buffering action by several hours.

Reduction of secretion: Anticholinergics reduce acid production, parietal cells and recurrence rates when given in adequate dosages which can be individually controlled according to the occurrence of slight side effects. In practice, preparations are preferred whose effectiveness has been proven by pharmacological and clinical studies. Hexocyclium sulfate was an effective anticholinergic drug in the acute test in two series of investigations. For the first time, it was demonstrated that orally-administered promethazine can considerably reduce postprandial acidity in humans and in dogs. The effect of promethazine is based at least partly on the reduction of endogenous gastrin. This drug is useful for the treatment of ulcers. Unfortunately, lidocaine does not significantly change gastric acidity after meals in man.

Interval treatment:

Consumption of stimulants which increase secretion should be avoided or considerably reduced to small quantities after meals. Other dietary restrictions are neither necessary nor useful. Anticholinergic drugs reduce the rate of relapses. The use of a neural secretion inhibitor over years can thus be justified.

New possibilities in the treatment of ulcers:

Out of the large number of new drugs proposed for the therapy of duodenal ulcers, secretin and gastrin antagonists as well as heparin or heparinoids appear to be especially promising.

1. Einleitung

Ätiologie und kausale Behandlung des Ulkus duodeni Leidens sind noch immer nicht geklärt. Dementsprechend ist die herkömmliche Therapie rein symptomatisch. Sie richtet sich gegen den proteolytischen, salzsauren Magensaft, dessen Anwesenheit die unabdingbare Voraussetzung für die Entstehung peptischer Läsionen darstellt. Ziel der üblichen Maßnahmen ist einerseits die Hemmung der Magensäureproduktion, andererseits die Pufferung der bereits sezernierten Säure zur Blockierung der peptischen Aktivität. — Lediglich das Carbenoxolon-Natrium unterstützt — vermutlich durch Steigerung der Schleimbildung — einen protektiven Faktor der Schleimhaut.

Diese Studie galt der Überprüfung diätetischer Regeln. Hierzu wurde eine von unserer Arbeitsgruppe gebaute, ferntelemetrische Anlage eingesetzt. Überdies wurden für die Ulkusbehandlung empfohlene Medikamente im Tierexperiment und am Menschen untersucht. Obwohl es sich um eingeführte Präparate handelt, lagen exakte Prüfungen der postprandialen Azidität des Magens unter ihrem Einfluß nicht vor. Die von uns verwendete Methodik sollte die physiologischen Vorgänge im menschlichen Magen nicht stören und eine Beurteilung peroral verabreichter Pharmaka gestatten. Dies erschien notwendig, da die perenterale Applikation antisekretorischer Substanzen in Klinik und Praxis keine Verwendung findet.

2. Methodik

Insgesamt wurden 124 Untersuchungen an 47 Personen und 30 Experimente an 3 Hunden unternommen. Bei 10 Probanden handelte es sich um Medizinstudenten, die keinerlei gesundheitliche Störungen klagten. 37 weitere Versuchspersonen befanden sich stationär in der Medizinischen Universitätsklinik.

2.1 Untersuchungen zur Diätetik des Ulkus duodeni Leidens

2.11 Unterschiedlich zusammengesetzte, äquikalarische Speisen

10 freiwillige Probanden (2 weiblich, 8 männlich, Durchschnittsalter 24 Jahre) erhielten an verschiedenen Tagen

eine Mahlzeit, in der jeweils Eiweiß, Kohlenhydrate oder Fett quantitativ überwogen, die aber stets um 720 kcal enthielt. Die Zusammensetzung der Speisen ist aus Tabelle 1 ersichtlich. Die Probanden nahmen die Testmahlzeit als Mittagessen zu sich.

2.12 Säurelocker

In dieser Reihe untersuchten wir 12 Patienten (7 w., 5 m., Durchschnittsalter 35,6 Jahre). Sie erhielten 150 g Schweinefleisch gebacken als paniertes Schnitzel und an einem anderen Tag die gleiche Fleischart und -menge in gekochter Form. — Bei 5 weiteren Probanden (2 m., 3 w., Durchschnittsalter 37,8 J.) prüften wir die Reproduzierbarkeit der pH-Werte nach eiweißreicher Kost. Sie aßen die gleiche Mahlzeit (150 g paniertes Schnitzel gebacken) an 2 verschiedenen Tagen. Die zu gleichen Zeitpunkten gemessenen pH-Werte des Mageninhalts wurden miteinander verglichen, die Differenzen gebildet, deren Signifikanz mit dem Wilcoxon-Test geprüft.

2.2 Hemmung der Magensäureproduktion durch Pharmaka

2.21 Einfluß von Promethazin auf die Magensekretion des Hundes

An 3 Hunden (Körpergewicht 23–25 kg) mit vagal denervierten Heidenhain-Taschen des Magens wurde in jeweils 5 Untersuchungen zunächst die HCl-Produktion nach einer Standardmahlzeit (970 g Feuchtkost) geprüft. Die gleichen Tiere erhielten in einer zweiten Serie mit 5 Versuchen pro Hund 2 mg Promethazin/kg KG zusammen mit dem Trinkwasser, das 30 Minuten vor dem Fressen verabreicht wurde.

Nach jeder Untersuchung wurde das Volumen des von der Heidenhain-Tasche produzierten Sekrets in 15 Minuten Portionen gemessen. Die H-Ionenaktivität oder -konzentration bestimmten wir durch elektrometrische Titration mit n/10 NaOH bis pH 7 (Einstabmaßkette Beckmann 39030 C 8). Sodann errechneten wir die HCl-Produktion in den einzelnen Untersuchungsphasen.

2.22 Beeinflussung der gastraln Azidität des Menschen durch Promethazin und Hexocycliumsulfat

10 Probanden (9 m., 1 w., Durchschnittsalter 42,9 J.) erhielten eine Standardmahlzeit als Mittagessen und an 2 weiteren Tagen zusätzlich 30 Minuten vor Beginn der gleichen Mahlzeit 50 mg Hexocycliumsulfat (2 Tabletten) oder 15 Minuten vorher 50 mg Promethazin als Sirup.

2.23 Einfluß von Lidocain und Hexocycliumsulfat auf die gastrale Azidität des Menschen

Hier wurde in einer Langzeituntersuchung über 14 Stunden eine Kost in 5 Einzelmahlzeiten verabfolgt, die nach Kaloriengehalt und Zusammensetzung den Empfehlungen des Food and Nutrition Board der USA entsprach (43). Der Eiweißgehalt dieser Kost wurde jedoch auf 25 % des Gesamtkaloriengehalts erhöht. Der zeitliche Abstand der Mahlzeiten geht aus Abbildung 8 hervor. Die Probanden (8 m., 2 w., Durchschnittsalter 44,3 J.) nahmen an 2 weiteren Tagen jeweils das gleiche Essen, aber zusätzlich 25 mg Hexocycliumsulfat 30 Minuten vorher oder 20 ml eines 2 %igen Lidocain-Gels zusammen mit 20 ml Natriumbikarbonat (20 mval) 15 Minuten vor dem Essen zu sich.

2.3 Methoden der pH-Messung

2.31 Ferntelemetrische Messungen

Bei insgesamt 32 Untersuchungen führten wir ferntelemetrische Messungen des intragastraln pH aus. Hierzu wurde ein für die Nahtelemetrie handelsübliches Gerät mit Mikroglaselektrode (National TPH-04) umgebaut (26). Diese Apparatur wurde vor Beginn der Untersuchungen auf ihre Brauchbarkeit für Langzeitmessungen überprüft (18). In jedem Fall erfolgte eine Röntgenkontrolle vor Beginn der Untersuchungen, um die Lage der Glaselektrode am tiefsten Punkt des Magens zu gewährleisten. Nach Einnahme des Essens konnten sich die Probanden innerhalb der Klinik ungehindert bewegen.

2.32 Aspirationstechnik

Bei den übrigen Untersuchungen wurde 30 Minuten vor Einnahme der ersten Mahlzeit eine 6 mm starke, flexible Sonde, die an ihrem aboralen Ende 9 Löcher enthält, pernasal unter Röntgenkontrolle in den Magen eingeführt. 2–4 ml Mageninhalt wurde vor Beginn des Essens und in Abständen von 15 Minuten postcoenal abgesaugt. Mit Ausnahme der Untersuchungen von Lidocain und Hexocycliumsulfat über 14 Stunden dauerte jeder Test konstant 180 Minuten. — Der pH des ungefilterten Mageninhalts wurde unmittelbar nach Entnahme mit einer in Pufferlösungen von pH 1 und pH 7 exakt geeichten Mikroglaselektrode (Einstabmeßkette Beckmann 39030 C 8) bei Zimmertemperatur gemessen. Zwischen den Entnahmen konnten sich die Probanden frei bewegen. Unabhängig von der Methode der pH-Messung war bei allen Versuchspersonen, die sich stationär in der Klinik befanden, röntgenologisch eine Magenausgangsstenose ausgeschlossen worden. Vor allen Untersuchungen waren die Versuchspersonen mindestens 12 Stunden nüchtern.

2.4 Statistische Methoden

Von der Salzsäure als einer starken Säure wird angenommen, daß sie in allen Konzentrationen völlig dissoziiert ist. Ihre Lösungseigenschaften, zu denen die Azidität gehört, sind von der Aktivität der H-Ionen und nicht von deren Konzentration abhängig. Moore und Scarlata haben daher „Aktivitätskoeffizienten“ errechnet, die eine Korrektur elektrometrisch gemessener pH-Werte in H-Ionenkonzentrationen gestatten (89, 90). Inwieweit derartige Berechnungen für die digestiven Vorgänge im Magen bedeutungsvoll sind, erscheint fraglich. Lennard-Jones und Mitarbeiter vermuten, daß die biologischen Eigenschaften des Magensaftes eher auf den Lösungseigenschaften und damit auf der H-Ionenaktivität als auf deren Konzentration beruhen (8). Überdies ist es nicht gesichert, ob mit der Glaselektrode die H-Ionenaktivität bestimmt wird (48). Es erschien uns daher sinnvoller, die Meßwerte nicht als Konzentration, bzw. als Aktivität der H-Ionen, sondern in pH-Einheiten anzugeben oder ganz allgemein von Azidität zu sprechen. Für die statistische Auswertung der Resultate wurden folgende Verfahren angewendet:

2.41 Bildung von Mittelwerten

pH-Werte, die zu gleichen Zeitpunkten und unter den gleichen Bedingungen bei den Probanden einer Gruppe gemessen worden waren, haben wir zunächst in die entsprechenden arithmetischen Größen umgewandelt. Daraus wurde der Mittelwert errechnet, der dann logarithmiert und als mittlerer pH-Wert bezeichnet wurde. Obwohl dieses Vorgehen niedrige gegenüber höheren pH-Werten bevorzugt, schien es uns im Vergleich zu der einfachen Mittelwertbildung, welche die logarithmische Natur des pH-Werts nicht berücksichtigt, hier angebracht zu sein.

2.42 Paarweiser Vergleich

Unterschiede zwischen Diäten und der Wirkung von Medikamenten wurden durch Subtraktion der pH-Werte, die zum gleichen Zeitpunkt am gleichen Probanden gemessen wurden, bestimmt. Beispiel: Der pH des Mageninhalts 30 Minuten p.c. nach Hexocycliumsulfat wurde von dem pH-Wert 30 Minuten p.c. ohne Medikament vom gleichen Probanden subtrahiert. Durch Subtraktion der pH-Werte bildet man wegen deren logarithmischer Eigenschaft den Quotienten, welcher das Verhältnis der arithmetischen Größen darstellt. Die Signifikanz der Differenzen für jeden Probanden wurde mit dem Zeichen-Rangsummentest nach Wilcoxon ermittelt.

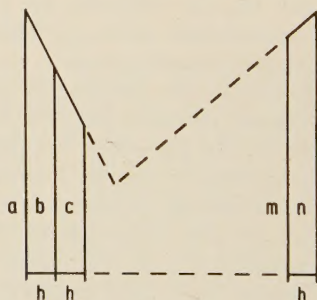


Abb. 1: Berechnung der (relativen) Flächen. Schematische Darstellung.

2.43 Flächenberechnung

Eine weitere Möglichkeit des intraindividuellen Vergleichs bieten die Flächen, die von den Antilogarithmen der pH-

Werte und der hypothetischen Nulllinie über den Untersuchungszeitraum begrenzt wird. Für die Flächenberechnung kann die Trapezregel herangezogen werden. In Abbildung 1 stellen a, b, c . . . m und n die Antilogarithmen der pH-Werte dar. h entspricht den Zeitabständen von 15 Minuten zwischen den Messungen. Die Fläche eines Trapezes wird nach der Formel

$$F = (a + b) \cdot \frac{h}{2}$$

berechnet. Da $\frac{h}{2}$ konstant ist, kann die Summe aller relativen Trapezflächen nach der Formel

$$F(\text{ges}) = a + 2b + 2c \dots 2m + n$$

bestimmt werden (Abb. 1). Größere Flächen entsprechen einem höheren Anteil an niedrigen pH-Werten. Es ist dabei unerheblich, daß keine quantitativen, sondern nur relative Flächenbestimmungen erfolgten, da die gewonnenen Werte intraindividuelle Unterschiede in gleicher Weise aufdecken.

3. Ergebnisse

3.1 Diätetische Untersuchungen

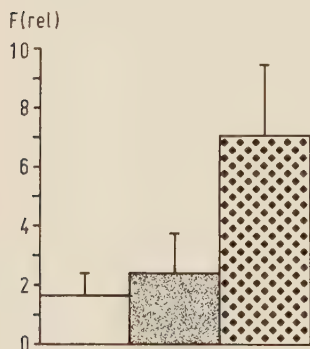
3.11 Wirkung äquikaloischer Speisen

Abbildung 2 zeigt die Mittelwerte des intragastralen pH unmittelbar vor und in 15 Minuten Abständen nach Aufnahme der Speisen. Da die Werte von 135 Minuten und 165 Minuten nicht vollständig waren, wurden sie insgesamt nicht berücksichtigt. — Bei paarweisem Vergleich der zeitlich korrespondierenden Werte von fett- mit eiweißreicher Kost war bei 8 Probanden ein signifikanter Unterschied zu verzeichnen. Nach eiweißreicher Kost blieben die pH-Werte über einen längeren Zeitraum erhöht. Bei 7 Probanden waren die Unterschiede zwischen fett- und kohlenhydratreicher Kost ebenfalls signifikant, d. h. daß in diesen Fällen auch kohlenhydratreiche Kost höhere pH-Werte herbeiführte. Nur bei 2 Versuchspersonen fanden sich signifikante Differenzen zwischen eiweiß- und kohlenhydratreicher Kost. — Ein ähnliches Bild bietet sich bei Betrachtung der Flächenwerte (Abb. 3). Bei 9 von 10 Probanden war die Fläche nach proteinreicher Kost am kleinsten, d. h. die entsprechenden pH-Werte höher als nach der kohlenhydrat-

reichen Kost, die ihrerseits bei allen 10 Probanden kleiner war als nach Fettkost. Der Wilcoxon-Test ergab signifikante Unterschiede zwischen Fett- und Eiweißmahlzeit ($p < 0,01$), Fettkost und Kohlenhydratmahlzeit ($p < 0,01$), Eiweiß- und Kohlenhydratessen ($0,05 > p > 0,02$). Eiweißreiche Kost senkt die intragastrale Azidität nachhaltiger als Kohlenhydratkost. Fettreiches Essen hatte den geringsten Einfluß auf den pH des Mageninhalts.



Abb. 2: Azidität des Mageninhalts nach Aufnahme äquikalo-rischer Speisen (Mittelwerte).



Kostformen bestehend zu 80% aus:

□ Eiweiß

▨ Kohlenhydraten

▩ Fett

Abb. 3: Eiweißreiche Kost puffert die Magensäure stärker als die übrigen Mahlzeiten. Mittelwerte u. Vertrauensgrenzen der (relativen) Flächen.

3.12 Wirkung eines Säurelockers

Nach paniertem Schnitzel stiegen die pH-Werte im Mittel deutlich höher an als nach Kochfleisch gleicher Art und Quantität (Abb. 4). — Bei 6 Probanden war die Aziditätsminderung nach dem panierten Schnitzel statistisch signifi-

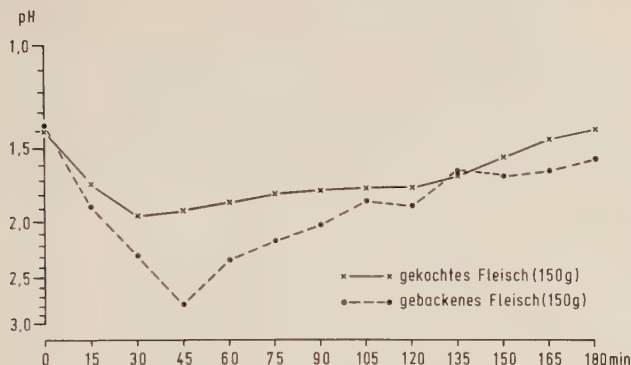


Abb. 4: Das säurelockende, gebackene Fleisch senkt die Azidität des Mageninhalts stärker als das „blande“ Kochfleisch (Mittelwerte).

kant, wenn die pH-Differenzen mit dem Wilcoxon-Test untersucht wurden. — Die Flächen von 9 Probanden waren nach dem panierten Schnitzel kleiner als nach gekochtem Fleisch (Abb. 5). Dieser Unterschied ist signifikant ($0,05 > p > 0,02$). Das als Säurelocker geltende, panierte und gebackene Schweineschnitzel steigert also keineswegs die Azidität, sondern senkt sie stärker als das „blande“ Kochfleisch. — Die paarweise Differenzbildung der pH-Werte von Testpersonen, die an 2 Tagen die gleiche Fleischmahlzeit zu sich nahmen, ergab keine signifikanten Unterschiede in allen 5 Fällen.

3.2 Pharmakologische Hemmung der Magensekretion

3.21 Magensekretion von Hunden unter Promethazin

2 mg Promethazin/kg KG per os reduzierte in nahezu allen Untersuchungen die HCl-Produktion der Heidenhain-Taschen im Vergleich zu den Kontrolluntersuchungen. Lediglich bei einem Hund lag der H-Ionenoutput eines Kontrollversuchs unter 3 Werten nach Promethazingabe (Abb. 6).

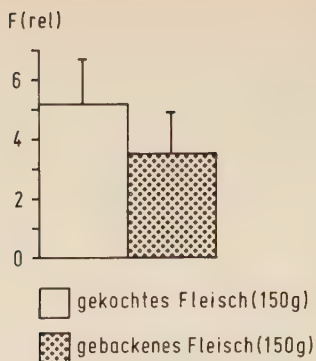


Abb. 5: Signifikanter Unterschied zwischen den (relativen) Flächen ($0,05 > p > 0,02$), d. h. stärkere Pufferung durch das gebackene Fleisch. Mittelwerte und Vertrauensgrenzen.

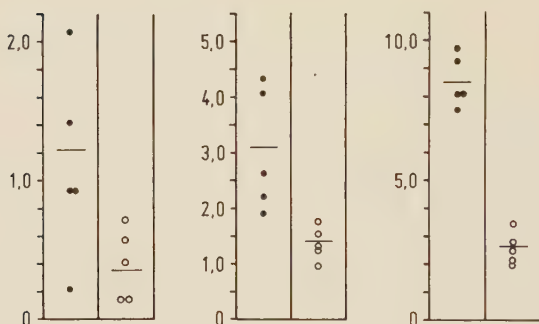


Abb. 6: Magensäureproduktion (mval) von 3 Heidenhain-Hunden nach Testmahlzeit (Punkte), $n = 15$. Zum Vergleich die Resultate nach Gabe von Promethazin 2 mg/kg KG per os 30 Minuten vor der Mahlzeit (Kreise), $n = 15$.

3.22 Wirkung von Promethazin und Hexocycliumsulfat auf die gastrale Azidität des Menschen

50 mg Promethazin wie auch 50 mg Hexocycliumsulfat steigerten den pH des Mageninhalts im Mittel stärker und über einen längeren Zeitraum als die Standardmahlzeit allein (Abb. 7). — Die Anwendung des Wilcoxon-Tests auf den paarweisen Vergleich der pH-Werte ergab signifikante Unterschiede sowohl bei Gabe des Anticholinergicums als auch nach Promethazin in 7 Fällen. — Die Flächen waren signifikant kleiner, wenn Hexocycliumsulfat ($p = 0,05$) oder Promethazin ($p = 0,05$) vor dem Essen appliziert

wurden (Abb. 8). Beide Medikamente senken demnach die intragastrale Azidität. Bei der verwendeten Dosierung waren die Wirkungsunterschiede zwischen Hexocycliumsulfat und Promethazin gering ($p > 0,05$).

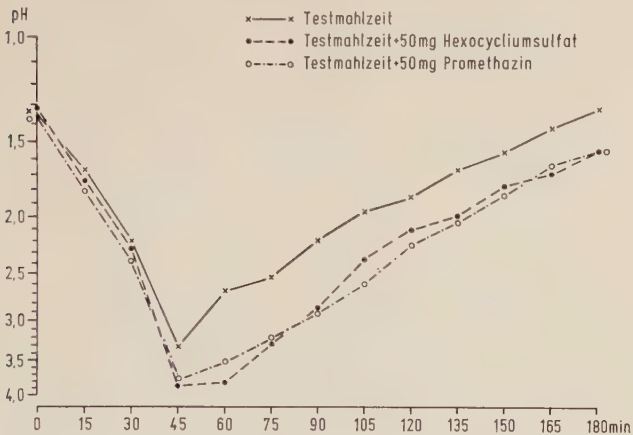


Abb. 7: Hexocycliumsulfat und Promethazin erhöhen die Pufferwirkung der Mahlzeit (Mittelwerte).

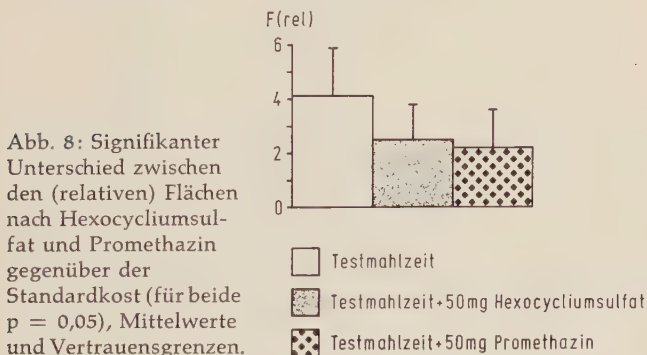


Abb. 8: Signifikanter Unterschied zwischen den (relativen) Flächen nach Hexocycliumsulfat und Promethazin gegenüber der Standardkost (für beide $p = 0,05$), Mittelwerte und Vertrauensgrenzen.

3.23 Wirkung von Hexocycliumsulfat und Lidocain auf die gastrale Azidität des Menschen

Abbildung 9 gibt die Mittelwerte der pH-Kurven wieder. Das Anticholinergicum verstärkte die Pufferwirkung der Nahrung, während Lidocain eine erheblich schwächere Wirkung aufwies. — Die pH-Differenzen wurden für die Werte

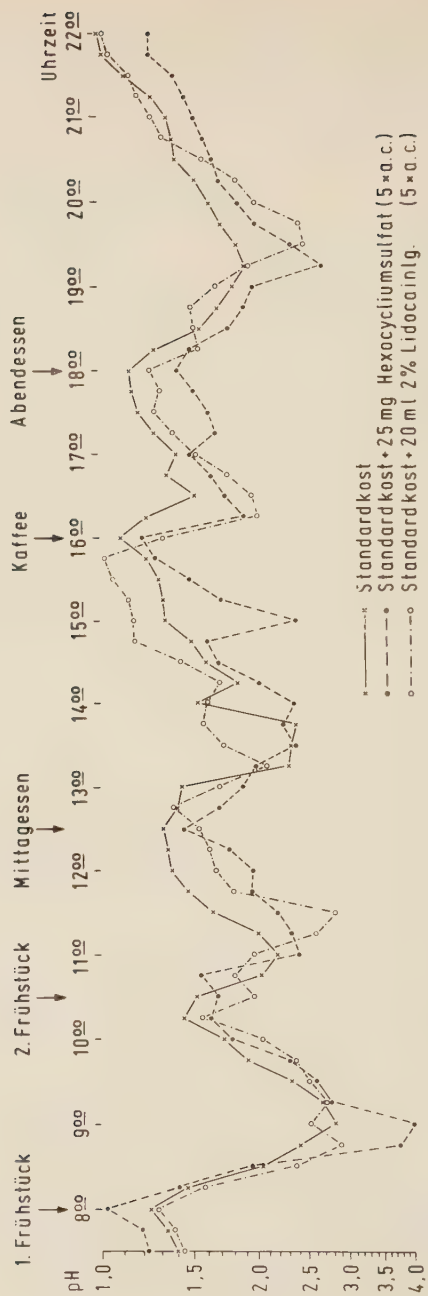


Abb. 9: Geringere Azidität des Mageninhalts nach Hexocycliumsulfat. Mittelwerte des intragastralen pH.

in Stundenabständen des Untersuchungszeitraums gebildet. Signifikant höhere pH-Werte nach dem Anticholinergicum verglichen mit den Kontrollwerten fanden sich bei 6 Probanden, nach Lidocain nur bei 4 Versuchspersonen. — Für die Berechnung der Flächen wurden sämtliche Meßwerte verwertet (Abb. 10). In allen Fällen kam die Senkung der Azidität durch Hexocycliumsulfat gegenüber den Kontrollwerten zum Ausdruck. Dies war nach Lidocain nur bei 6 Untersuchungen der Fall. Die Pufferwirkung der Kost wurde nur durch das Anticholinergicum ($p < 0,01$), nicht jedoch durch das Lokalanästhetikum ($p > 0,05$) signifikant verstärkt. Bei direktem Vergleich unterschieden sie sich indessen nicht signifikant ($p > 0,05$).

3.3 Ferntelemetrische Messungen

Voruntersuchungen des ferntelemetrischen Systems auf seine Brauchbarkeit für Langzeitmessungen ergaben in Pufferlösungen mit pH 2 Abweichungen von $+ 0,01$ pH-Einheiten pro Stunde, bei pH 5 solche von $-0,02$ und bei pH 8 von $-0,04$ ($n = 15$). Eichungen des Telemetriesystems nach den Langzeitmessungen bestätigten die Exaktheit der Methode.

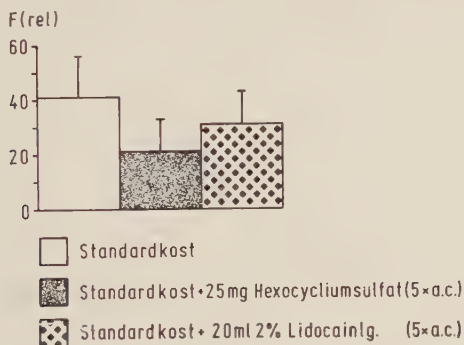


Abb. 10: Hexocycliumsulfat senkt im Gegensatz zu Lidocain die postprandiale Azidität signifikant ($p < 0,01$) (Mittelwerte und Vertrauensgrenzen der relativen Flächen).

4. Diskussion

4.1 Untersuchungstechnik

Für die Untersuchung der postprandialen Aziditätsverhältnisse im menschlichen Magen werden verschiedene Verfahren benutzt:

4.11 Messung der Basenkonzentration im arteriellen Blut

Rune mißt die Verschiebung der Basenkonzentration im arteriellen Blut postprandial und schließt daraus auf die gastrale Säureabgabe (106). Er wies nach, daß die Aufnahme einer festen Mahlzeit zumindest von einer gleich starken HCl-Produktion gefolgt ist wie die Gabe einer maximal stimulierenden Histamindosis. Die Verlässlichkeit der Methode hängt von der Relation zwischen Sekretionsintensität und Körpergewicht ab. Sie wird unbrauchbar, wenn das sezernierte Volumen z. B. durch Anticholinergica oder Vagotomie vermindert wird. Die Katheterisierung des Blaseninhalts zur Messung der renalen Basenexkretion bedeutet ein nicht unerhebliches Infektionsrisiko für den Probanden. Inwieweit Zweifel an der Reproduzierbarkeit derart gewonnener Resultate (110) berechtigt sind, haben wir nicht überprüft.

4.12 Aspirationstechnik

Eine flüssige Testmahlzeit, der ein Indikator zur Volumenbestimmung zugesetzt wird, muß an mehreren Tagen der gleichen Person zugeführt werden. Entnimmt man den gesamten Mageninhalt täglich zu verschiedenen Zeitpunkten, z. B. 15 Minuten, 30, 45 und 60 Minuten p.c., so kann unter den Voraussetzungen, daß Säuresekretion und Magenentleerung an verschiedenen Tagen gleichartig verlaufen, die Säureproduktion quantitativ gemessen werden. Eiweißhaltige sowie feste Speisen sind auf Grund ihrer Pufferwirkung unbrauchbar. Zur Aufklärung der Mechanismen, welche die Magenentleerung regulieren, hat Hunt mit dieser Technik wesentlich beigetragen.

Die seit langem angewandte Aspirationstechnik nach Aufnahme fester Speisen (44, 65, 67, 80, 81, 115) informiert über die aktuelle Azidität des Mageninhalts (pH), die von der Aktivität, bzw. Konzentration der H-Ionen, dem Sekretionsvolumen, dem Zusatz von Speichel, der Durchmischung und der Entleerungsgeschwindigkeit des Magens abhängt. Eine stichprobenartige, quantitative Sekretionsanalyse ist damit nicht möglich. Geht man von der Feststellung Runes aus, daß die Einnahme einer festen Mahlzeit eine maximale Stimulation der Belegzellen erwirkt (106), ferner der Sekretionsmodus und die Magenentleerung bei der gleichen Person an verschiedenen Tagen identisch sind, dann sind intraindividuelle Vergleiche statthaft. Bei 5 Versuchsperso-

nen konnten wir dementsprechend nach Einnahme der gleichen eiweißreichen Mahlzeit an verschiedenen Tagen keine signifikanten Unterschiede der korrespondierenden pH-Werte finden. Ob dies für Speisen, welche die Magensekretion submaximal stimulieren, zutrifft, ist angesichts der Erfahrungen mit dem Koffein-Alkohol-Probetrunk zweifelhaft. — Im Gegensatz zu den oben genannten Verfahren können mit der Aspirationstechnik stimulierende und hemmende Einflüsse von verschiedenartigen Speisen und von Pharmaka auf die Säuresekretion des Magens qualitativ gemessen werden.

4.13 Telemetrie

Die intragastrale pH-Telemetrie besitzt gegenüber der Aspirationstechnik Vorteile. Die Testperson kann ihren normalen Verrichtungen nachgehen, Laboreinflüsse kommen nicht zur Geltung. Sie eignet sich daher auch für arbeits- und sportmedizinische Untersuchungen. Ein weiterer Vorteil ist, daß die Messung kontinuierlich erfolgt. Dagegen könnten sich pharmakologische oder operativ bedingte Hemmungen der Motilität des gefüllten Magens möglicherweise negativ auf die Resultate auswirken, da nur der pH-Wert in der Umgebung des Sensors gemessen wird.

4.2 Diätetik des Ulkus duodeni Leidens

Die protektiven Faktoren der Duodenalschleimhaut (rasche Regenerationsfähigkeit, alkalische Sekrete, Schleimproduktion, Durchblutung) werden mit Ausnahme des Carbenoxolon-Natrium (92) in der herkömmlichen Behandlung des Ulkus duodeni Leidens noch nicht genutzt. Alle sonstigen eingeführten Maßnahmen richten sich gegen den salzsäuren, peptisch aktiven Magensaft als dem pathogenetisch bedeutsamsten Faktor (25).

Diätetisch ist eine intragastrale Pufferung der Salzsäure ohne konsekutive Stimulation der Belegzellen nicht möglich (124). Nahrungsproteine puffern auf Grund ihrer amphotheren Struktur die Magensäure kräftig. Schüle stellte erstmals fest, daß eiweißreiches Essen die Azidität des Mageninhalts über einen längeren Zeitraum reduziert als eiweißarme Kost (115). Dies wurde von Kahn (67), Lennard-Jones und Mitarbeitern (81) mit der Aspirationstechnik und von uns mit einem neuartigen ferntelemetrischen Verfahren bestätigt. Die durch die Enzyme Pepsin, Gastricisin

und Parapepsin repräsentierte proteolytische Wirksamkeit des Magensaftes wird bei pH-Werten über 3,5 gebremst, über pH 5 aufgehoben (57). Eiweißreiche Kost trägt hierzu bei. Andererseits steht deren Pufferkapazität in einer quantitativ exakten Beziehung zu ihrer Stimulationswirkung (22, 74, 107), die jedoch erst nach Aufspaltung in Peptide wirksam wird. Durch die Magenentleerung — in ihrem Mechanismus vergleichbar mit einer Pumpe, die mit konstanter Frequenz, aber variablem Schlagvolumen arbeitet (60) — werden innerhalb von 2 Stunden p.c. mindestens 60 % des Mageninhalts in das Duodenum befördert (47). Es erscheint also sinnvoll, dem Ulkuserkrankten kleine, häufige Mahlzeiten, die zwar eine geringere Pufferwirkung haben, aber die postprandialen Aziditätsgipfel nach Aufnahme weniger, großer Mahlzeiten reduzieren, zu empfehlen (12). Ein Vergleich von fettreicher Kost mit äquikalenorischen Mahlzeiten, die überwiegend aus Eiweiß oder Kohlenhydraten zusammengesetzt sind, war beim Menschen bislang nicht erfolgt. Dem Fettanteil der Kost fehlt eine neutralisierende Wirkung auf die Magensäure. Vom Duodenum aus hemmt Fett jedoch über den Enterogastroneurmechanismus und durch Freisetzung von Sekretin die Belegzellfunktion (4). Diese Wirkung beruht auf einer Hemmung von Gastrin, das sowohl in seiner endogenen Form wie auch nach exogener Zufuhr seine Wirkung auf die Parietalzellen zunächst einbüßt. Gastrin wird also nicht nur bei seiner Freisetzung, sondern auch während der Zirkulation inaktiviert (46). Im Tierexperiment ist die etwa 120 Minuten dauernde Inhibition von einer gesteigerten HCl-Sekretion gefolgt, sodaß die Gesamtproduktion an Säure über 6 Stunden bei Vergleich mit einer fettfreien Fleischmahlzeit identisch bleibt (74, 76, 83). Beim Menschen wird unseren Untersuchungen zufolge durch Nahrungsfett allenfalls das Volumen, nicht jedoch die Konzentration der sezernierten Säure gesenkt (Abb. 2). — Die atherogene Wirkung der Sippy-Kost auf das arterielle Gefäßsystem von Risikopatienten wurde von Sandweiss und Mitarbeitern, die bei Ulkuserkrankten mit 14 % eine höhere Inzidenz an Myokardinfarkten als bei einer vergleichbaren Normalbevölkerung fanden, aufgezeigt (108a). Überwiegend aus ungesättigten Fettsäuren bestehende, pflanzliche Fette verzögern den postprandialen HCl-Gipfel ebenso wie tierische Fette (22).

Kohlenhydrate puffern die Magensäure nicht. Durch mechanische Dehnung des Antrums stimulieren sie wie die

übrigen Nahrungsmittel die Säurebildung. Die früher empfohlene, kohlenhydratreiche Ulkuskost (23) entbehrt jeder Grundlage. Die Senkung der Azidität nach Kohlenhydratkost bei unseren Untersuchungen beruht auf der Pufferwirkung des Proteinanteils und vermutlich auf der sekretorischen Inhibition durch Fett.

Die Pufferkapazität der Nahrung kann durch den Speichel ganz wesentlich erhöht werden. Die Speicheldrüsen produzieren stündlich bis zu 12 mval Bikarbonat und mehr (113). Volumen und Bikarbonatgehalt des Speichels sind abhängig von individuellen Geschmacksempfindungen beim Essen und der Konsistenz der Speisen. Langweilig schmeckende und flüssige Kostformen regen die Speicheldrüsen kaum an. Bei 9 von 12 Probanden senkte das Schnitzel die Azidität des Magensaftes stärker als das gekochte Fleisch, welches von allen 12 Personen als weniger geschmackvoll empfunden wurde. Da beide Mahlzeiten gleiche Konsistenz, gleiches Gewicht und gleichen Eiweißgehalt besaßen, führen wir diesen Effekt in erster Linie auf die stärkere Durchmischung des angenehmer schmeckenden gebackenen Fleisches mit Speichel zurück. Zu den genannten protektiven Faktoren der Schleimhaut muß demnach der Speichel hinzugefügt werden. Malhotra hält die Wirkung des Speichels als Säurepuffer für so bedeutend, daß er die höhere Inzidenz von Duodenalgeschwüren in ärmeren Regionen Indiens auf die dort übliche Ernährung mit dünnen Reissuppen zurückführt (83a). — Möglicherweise hat auch der geringe Anteil an Backfett zu der stärkeren Pufferwirkung des panierten Schnitzels beigetragen. Es wird zu prüfen sein, ob andere Fleischzubereitungen ohne Fett die gleiche Pufferwirkung entfalten. Das vorliegende Untersuchungsergebnis zeigt, daß die sogenannten Säurelocker keineswegs pauschal abqualifiziert werden dürfen.

Wenig bekannt ist über die Wirkung von Gewürzen. Glatzel stellte röntgenologisch eine Zunahme des Magensekrets nach Bitterstoffen (Amara, Enzian) wie auch nach scharfem Senf fest. Im großen und ganzen scheinen Gewürze in höheren Dosen weniger die Sekretion zu beeinflussen, als vielmehr die Magenschleimhaut bis zur Ulkusbildung zu schädigen (108, 112).

Die theoretischen Grundlagen für eine zweckmäßige Ulkuskost fehlen auch heute noch weitgehend. Jahrhundertelang wurden peptische Ulzera unter der Vorstellung, daß eine Ruhigstellung der sekretorischen Funktion des Magens den Heilungsprozeß fördere, mit „Magendiäten“ behandelt.

Bereits Celsus (1. Jh. n. Chr.) empfiehlt in der Enzyklopädie „De medicina“ beim Magengeschwür „eine leichte und visköse Kost, aber nicht bis zur Sättigung. Alles, was scharf und sauer ist, muß vermieden werden“. Im vorigen Jahrhundert war die Milch das gebräuchlichste Ulkustherapeutikum. Leube und Fleiner (zit. bei 79 und 115) stellten vor der Jahrhundertwende dogmatische Diätschemen für blutende Ulzera auf, die eine völlige Nahrungskarenz mehrere Tage nach dem letzten Bluterbrechen und anschließend eine kalorische völlig unzureichende Milchernährung über Wochen forderten. Lenhartz (79) stellte 1904 den Wert dieser entkräftenden Behandlung in Frage und entwickelte einen Behandlungsplan mit eiweißreicher Ernährung, der von Meulengracht (87) weiter liberalisiert wurde und weithin Verbreitung fand. Bis auf den heutigen Tag ist die Frage der diätetischen Behandlung des Ulcus duodeni Leidens von Tradition und Gefühlen geleitet. Befürwortern einer strikten Diät (13, 14, 104), die eine Kost unter der Vorstellung der Schonung oder Ruhigstellung des Magens empfehlen, stehen die Gegner einer restriktiven Diät unter dem Motto „let the ulcer patient enjoy his food“ (10, 11, 38, 62) gegenüber. Das Council on Foods and Nutrition of the American Medical Association schreibt über Diät in bezug auf die gastrointestinale Funktion, daß mit wenigen Ausnahmen „all the elaborate food lists used today for treating gastrointestinal disorders must be regarded as based on unverified impressions and traditional lore“ (122). Der weithin gebräuchliche Begriff „bland“ wird nach Gutdünken definiert, weißes Fleisch soll unschädlicher sein als rotes, erhitztes Fett soll vermieden werden. Tatsächlich ist der Wert oder Unwert dieser und anderer Nahrungsbestandteile für die Ulkusbehandlung unbewiesen. Kontrollierte klinische Studien der letzten Jahrzehnte bewiesen in keinem Fall eine schnellere Ulkusheilung oder eine Verminderung der Rezidivquote bei Anwendung einer sogenannten blanden Schonkost gegenüber einer nach Landessitte zusammengesetzten Ernährung (15, 35, 41, 78, 120). Ein strenges diätetisches Regime zur Behandlung des Ulcus duodeni Leidens kann derzeit naturwissenschaftlich nicht begründet werden.

Für die Ernährung beim peptischen Geschwürsleiden des Zwölffingerdarms können folgende Richtlinien gegeben werden:

1. Eiweißreiche Kost ist auf Grund ihrer Pufferwirkung empfehlenswert. — Fette verzögern über duodenale Re-

zeptoren die Säuresekretion und unterstützen so die Pufferwirkung der Proteine.

2. Die Pufferkapazität des Speichels wird durch appetitlich zubereitete Speisen von fester Konsistenz ausgenutzt.

3. 7 Mahlzeiten, aufgeteilt in 3 Haupt- und 4 Zwischenmahlzeiten in Abständen von 2 Stunden, reduzieren post-coenale Säuregipfel nach der initialen Pufferungsphase.

4. Stark gewürzte Speisen sind zu meiden.

5. Nahrungsbestandteile, die der Patient als unverträglich bezeichnet, werden aus dem Speiseplan entfernt. Dabei ist zu prüfen, inwieweit eine Abneigung gegen bestimmte Speisen durch frühere ärztliche Anordnungen ausgelöst wurde. Von wenigen Ausnahmen abgesehen, existieren krankheitsspezifische Nahrungsmittelunverträglichkeiten wahrscheinlich nicht. Donaldson fand z. B. Fettunverträglichkeit bei 28 % von Patienten mit nachgewiesener Cholelithiasis und bei 35 % der befragten Patienten ohne Gallensteine (38).

6. Enthaltbarkeit gegenüber Cola-Getränken, Alkohol und Koffein, die besonders in hohen Konzentrationen potente Säurelocker darstellen, zählt zu den wichtigsten Bestandteilen des Heilplans. Rauchen verzögert die Heilung des Ulkus ventriculi nachweislich (36).

Die Anforderungen an eine Ulkusdiät werden von einer normal zusammengesetzten und appetitlich zubereiteten Kost erfüllt, die bei akuten Ulzera auf 7 Einzelmahlzeiten oder mehr verteilt wird. Für die Intervallbehandlung empfiehlt sich lediglich eine Restriktion der säurelockenden Genussmittel.

4.3 Antazida

Sie puffern oder adsorbieren die bereits gebildete Magensäure. Ziel der Antazidatherapie ist die Beseitigung des Ulkusschmerzes und die Verschiebung der intragastralen Azidität über pH 5, wo die proteolytischen Enzyme ihre Wirksamkeit einbüßen. Über pH 8 wird Pepsin irreversibel denaturiert. Ideal wäre also eine konstante Azidität des Mageninhalts über pH 5 mit gelegentlichen Anstiegen über pH 8.

Die neueren Kenntnisse über Antazida kann man in einigen Sätzen zusammenfassen:

Die sogenannten potenten Antazida ziehen systemische

Komplikationen nach sich (z. B. Alkalose, Konkrementbildung in den ableitenden Harnwegen u. a.). „Sichere“ Antazida besitzen eine geringe Pufferkapazität. Littmann konnte am Beispiel des Aluminiumhydroxyd-Gels zeigen, daß die nicht-reaktiven, d.h. schwer löslichen Präparationen ohne obstipierende Wirkung in erheblich geringerem Ausmaß als die reaktiven, leicht löslichen Formen puffern (82). — Antazida in Tablettenform sollen weniger wirksam sein als pulverisierte oder flüssige Zubereitungen (95). Wir fanden dagegen am pentagastrin-stimulierten Magen nach Applikation von Antazida-Tabletten Pufferungszeiten von durchschnittlich 55 Minuten, die denen pulverisierter Formen entsprechen (19). — Entgegen früheren Vorstellungen bedecken Antazida die Magenwand nicht, sondern liegen klumpenförmig im Lumen. Gegenwärtig wird der Säure-Rückkopplungseffekt verschiedener Antazida, der nach Anstieg des antralen pH über 4 entstehen soll, diskutiert. Pereira-Lima und Hollander (93) sowie Ivy (64) lehnen den acid rebound auf Grund ihrer Untersuchungen völlig ab, während Fordtran eine gastrale Hypersekretion nach Kalziumkarbonat (4–8 g), nicht jedoch nach Natriumbikarbonat (4–8 g) und Aluminium-Magnesiumhydroxyd (30–60 ml) fand (45). Wismut- und aluminiumhaltige Präparate hemmen Pepsin (24, 55, 72), eine Wirkung, die vermutlich auf der adstringierenden Fähigkeit des Metallions beruht. In der Praxis hat sich eine Kombination von Kalziumkarbonat und Magnesium peroxydatum bewährt (10, 11). Beide Medikamente besitzen eine hohe Pufferkapazität, die jedoch durch die rasche Magenentleerung nie völlig ausgenutzt wird. In vitro neutralisieren 5,9 g Magnesium peroxydatum oder 4,5 g Kalziumkarbonat 50 mval Salzsäure. In vivo ist eine Pufferwirkung der gleichen Dosen nur über 20 bis 40 Minuten nachweisbar (73).

Klinisch-pharmakologisch wird die Wirkung von Antazida zumeist am leeren, nicht stimulierten oder exogen stimulierten Magen (Histamin, Betazol, Gastrin) geprüft. Derlei Untersuchungen besitzen nur begrenzten praktischen Wert, da die Einflüsse des Essens und sekretionshemmender Pharmaka unberücksichtigt bleiben. So konnten Fordtran und Collins zeigen, daß die postcoenale Gabe von 4 g Kalziumkarbonat dessen Pufferwirkung auf 3 Stunden ausdehnt (44). Falls diese Beobachtung bestätigt wird, können die bisher üblichen Antazidadosen und deren nicht unerhebliche Nebenwirkungen reduziert werden. Es ist zu hoffen, daß das Dosierungsschema von Antazida an Aziditätsunter-

suchungen über 24 Stunden, bei denen Ulkuspatienten dem empfohlenen diätetischen und anticholinergischen Regime unterworfen sind, quantitativ orientiert wird.

Die analgetische Wirkung der Antazida auf den Ulkusschmerz wird auf eine Herabsetzung des pyloroduodenalen Tonus zurückgeführt (13). Zur Schmerzbekämpfung sind die meisten industriell hergestellten Präparate geeignet, es reicht aber auch die Gabe eines billigen Mischpulvers, bestehend aus Kalziumkarbonat und Magnesium peroxyd. im Verhältnis 3:2 in Dosen von 2 g zwischen den Mahlzeiten völlig aus (10, 24).

Es ist bislang ungesichert, ob Antazida zur Ulkusheilung beitragen.

4.4 Hemmung der sekretorischen Aktivität des Magens

Der zweite wesentliche Bestandteil der konservativen Behandlung des Ulkus duodeni Leidens richtet sich gegen die Neubildung von Salzsäure und proteolytischen Enzymen durch die Magenschleimhaut.

Karboanhydrasehemmer, lokale Formalinapplikationen und Magenvereisung fanden infolge gravierender Nebenwirkungen keinen Eingang in die Praxis (24, 27, 28). Auch für die Röntgenbestrahlung des Magens besteht nur selten eine Indikation. In unserer Klinik wurde sie in den letzten 3 1/2 Jahren nicht mehr eingesetzt.

Als Routinebehandlung setzten sich die neuralen Sekretionshemmer, die sog. Anticholinergica, durch. Das älteste Medikament aus dieser Gruppe ist das Atropin. Es reduziert die pentagastrinstimulierte Produktion von Pepsin und Salzsäure, und zwar im Gegensatz zu der histaminstimulierten Sekretion nicht nur das Volumen, sondern auch die Konzentration der H-Ionen und des Pepsins (57, 58). Seine Wirkung beruht auf der kompetitiven Hemmung von Acetylcholin am peripheren Rezeptor. Obwohl es die Acetylcholinwirkung völlig beseitigt, werden vagale Impulse aus unbekannter Ursache nur teilweise gehemmt (63). Eine komplette medikamentöse Vagotomie existiert also nicht (66). Die cholinerge Übertragung in Ganglien und motorischen Endplatten hemmt Atropin in üblichen therapeutischen Dosen allenfalls gering. Die bekannten Nebenwirkungen von Atropin führten zu der Entwicklung zahlreicher synthetischer Anticholinergica, deren Wirkung ausschließlich den Gastrointestinaltrakt treffen sollte. Keines der erhältlichen Präparate besitzt jedoch diese selektive

Wirksamkeit. Von wenigen synthetischen Anticholinergica, wie z. B. dem Propantelinbromid, kann man auf Grund breiter pharmakologischer und klinischer Prüfungen annehmen, daß sie im Vergleich mit Atropin überwiegend die Säuresekretion des Magens beeinflussen. Die synthetischen Anticholinergica stellen vorwiegend quaternäre, selten tertiäre Ammoniumverbindungen dar. Die quaternären N-Verbindungen passieren die Blut-Hirn-Schranke nicht und beeinflussen im Gegensatz zu den tertiären Verbindungen das ZNS nicht (63). Sie besitzen eine gewisse ganglienblockierende, d.h. in klinischer Terminologie spasmolytische Wirksamkeit und werden aus diesem Grund besser als Atropin toleriert (63).

Neben den Anticholinergica werden in der Praxis auch Lokalanästhetika verordnet, welche bei peroraler Applikation die Gastrinfreisetzung im Antrum hemmen sollen.

Wir haben 3 handelsübliche Medikamente mit unterschiedlichem Wirkungsmechanismus hinsichtlich ihrer sekretionshemmenden Potenz geprüft. Ob und inwieweit sie die postcoenale Azidität beim Menschen beeinflussen, war bislang unbekannt.

4.41 Hexocycliumsulfat

Chemisch handelt es sich um eine quaternäre Ammoniumverbindung, welche im Tierversuch (Ratte, Hund) die Magensekretion hemmt und die Ulkusbildung bei der Shay-Ratte verhindert (61). Beim Menschen hemmt es die basale und die nächtliche Magensäuresekretion (69, 70, 71, 100, 101), verlängert die Alkali-Testzeit, vermindert das Sekretvolumen nach submaximalem Histaminreiz (97) und die HCl-Produktion nach maximaler Histaminstimulation (3).

In beiden Versuchsreihen, in denen wir Hexocycliumsulfat untersuchten, wurde die intragastrale Azidität der Probanden tiefer und auch länger als nach der Standardkost allein gesenkt. Bei den meisten Versuchspersonen lag eine Normochlorhydrie vor. Patienten mit Ulcus duodeni und Hyperchlorhydrie benötigen für eine wirksame Sekretionshemmung vermutlich höhere Dosen. Die vorliegenden Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß Hexocycliumsulfat ein wirksames Anticholinergicum ist. Trotz des signifikanten Unterschiedes zwischen den Hexocyclium- und den Kontrollreihen befanden sich in der Untersuchung über 3 Stunden nur 16,6 % und über 14 Stunden 8,4 % der pH-Werte jenseits des Aktivitätsbereichs von Pepsin ($\text{pH} = \text{oder} > 5$),

gegenüber 10 % und 1,8 % bei den entsprechenden Kontrollreihen. Es muß allerdings berücksichtigt werden, daß es sich um akute Versuche handelte. Nach Langzeitbehandlung mit Anticholinergica sind größere Anteile höherer pH-Werte zu erwarten.

Bei 16 der Probanden traten Mundtrockenheit, bei 2 Versuchspersonen Akkomodationsstörung während der Untersuchung auf. Die Dosierung eines Anticholinergicums muß wie diejenigen des Insulins und des Digitalis individuell gesteuert werden (13, 88a, 118). Hier wie dort ist das Auftreten leichter Nebenwirkungen in der Praxis ein Indikator für die adäquate Höhe der Dosis. Dem Kliniker stehen genauere Prüfmethoden zur Verfügung. Hierzu bietet sich die von uns verwendete Messung der postcoenalen Azidität oder die Wiederholung einer quantitativen Magensekretionsanalyse mit maximaler Stimulation nach 8–10tägiger Gabe der antisekretorischen Substanz an (21). — Zur Sekretionshemmung in der nächtlichen, interdigestiven Phase kommen höhere Dosen, welche stärkere Nebenwirkungen hervorrufen, in Frage.

Im Behandlungsplan des Ulkusschubes nehmen Anticholinergica einen rational begründbaren Platz ein, obwohl bislang nicht nachgewiesen werden konnte, daß sie die Heilungsdauer beschleunigen. Die Bedeutung der Langzeitgabe nach Abheilung des Ulkus wird immer noch unterschätzt, obwohl im Doppelblindversuch bewiesen wurde, daß Rezidivquote und Komplikationen dadurch erheblich reduziert werden (105, 118). Die Abnahme der Rezidivquote beruht vermutlich auf der progressiven Verminderung der Säureproduktion und der Belegzellzahl unter der Behandlung (98).

Bei 15 Ulkuspatienten wurde die Säuresekretion durch eine Behandlung mit Poldine über 2 Jahre um 50 % reduziert (59). Angesichts dieser Erkenntnisse erscheint eine Ablehnung der Dauerbehandlung mit Anticholinergica wenig sinnvoll (10, 11).

Nur Medikamente, deren pharmakologischer Wert durch exakte Untersuchungsergebnisse gestützt wird, sollten in der Praxis Verwendung finden. Dazu gehören Propantelinbromid, Glykopyrrolat, Isopropamid, Oxyphencyclimine, Poldine (86, 94), Oxyphenoniumbromid, Hyoscin-N-Butylbromid, Isopropamidjodid (24) sowie Hexocycliumsulfat.

4.42 Promethazin

Promethazin ist eine tertiäre Ammoniumverbindung mit Phenothiazin, über dessen Antihistaminwirkung 1946 erstmals berichtet wurde (9, 52, 53, 54). Heim und Mitarbeiter (56) beschrieben die vagusblockierende Eigenschaft des Präparats, die auf einer kompetitiven Hemmung von Acetylcholin beruht (2). Insofern kann es als Anticholinergicum bezeichnet werden. Außerdem wird es als Lokalanästhetikum (39, 42, 68), Spasmolytikum (125), Neuroleptikum (8, 96, 109, 116) und zur Behandlung von peptischen Ulzera des Magens und Duodenums (1, 25, 75, 111, 121) in Klinik und Praxis vielfach eingesetzt.

Seine Wirkung auf die Magensekretion des Menschen war indessen unbekannt. — Die Ulkusbildung an der Shay-Ratte wird eingeschränkt (84), während nach Mitteilung einer iranischen Gruppe beim Meerschweinchen durch Promethazin Magenzulzera verursacht werden (33). Dombro und Ragins stellten am Hund eine deutliche Hemmung der durch endogenes Gastrin stimulierten Magensäureproduktion nach intravenöser Gabe von Promethazin (1 mg/kg KG) fest (37). Nicht abgeschlossene, eigene Untersuchungen scheinen diese Resultate zu bestätigen.

Unsere Versuche an Heidenhain-Hunden ergaben auch bei peroraler Gabe von Promethazin (2 mg/kg KG) eine Hemmung der Säureproduktion von durchschnittlich 65 %. Perorale Gabe von Promethazin senkte auch beim Menschen die postcoenale Azidität in signifikanter Weise. Bei Vergleich der (rel.) Flächen zeigte sich, daß 50 mg Promethazin in seiner Wirkung etwa 50 mg Hexocycliumsulfat entsprach. Die Inhibition der Säureproduktion der vagal denervierten Heidenhain-Tasche beweist, daß die Promethazinwirkung zumindest teilweise auf der Hemmung von endogenem Gastrin basiert. Exogen appliziertes Pentagastrin bleibt dagegen von Promethazin unbeeinflusst (37). Daraus ist zu schließen, daß die Freisetzung von Gastrin und nicht das kirkulierende Gastrin inhibiert wird. Hierzu liegen jedoch ebenso wenig Ergebnisse von Untersuchungen am Menschen vor wie die von Klinikern beschriebene gastrointestinale Motilitätshemmung.

Die lokalanästhetische Wirkung von Promethazin ist 3mal so stark wie die des Procain (68). Bei peroraler Gabe von Promethazin kommt möglicherweise zu der systemischen Wirkung nach Absorption noch die Anästhesie des Antrums, welche ebenfalls die Gastrinfreisetzung hemmt, hinzu.

Abschließend kann festgestellt werden, daß Promethazin als therapeutisches Prinzip beim Ulkusleiden sinnvoll erscheint. Kontrollierte klinische Studien mit Doppelblindversuch sind wünschenswert. Die von uns benutzten Einzeldosen können in dieser Höhe allerdings nur in der Klinik gegeben werden.

4.43 Lidocain

Die Anwendung von Lokalanästhetika zur Behebung von Beschwerden beim Magengeschwür geht auf L. Bayer zurück (6). Klinische Berichte aus mehreren Ländern empfehlen Lidocain als Analgetikum nicht nur für das peptische Ulkus, sondern auch bei Ösophagitis, Achalasie, Dumping-Syndrom, Bestrahlungsfolgen und bei Gastritis (5, 40, 88, 99, 123, 126).

Untersuchungen der postcoenalen Aziditätsverhältnisse beim Menschen nach lokaler Lidocainapplikation existieren jedoch nicht.

Lidocain vermag beim Hund die durch intragastral instilliertes Acetylcholin ausgelöste Magensäureproduktion nicht zu hemmen, während der HCl-output erheblich gebremst wird, wenn Lidocainhydrochlorid vor einer Mahlzeit in das Antrum instilliert wird (114). Beim Menschen konnten wir diesen Befund nicht reproduzieren. Eine signifikante Senkung der postprandialen Azidität war nicht festzustellen.

Lidocainhydrochlorid wird als tertiäres Ammoniumsalz bei niederen pH-Werten um 1,2 ionisiert und durchdringt die Schleimhaut dann nicht mehr (114). Um dies zu verhindern, haben wir bei unseren Versuchen gleichzeitig mit Lidocain 20 mval Natriumbikarbonat durch die Sonde in das Antrum instilliert. Die Pufferung des Mageninhalts durch Natriumbikarbonat dauerte in einem Telemetrierversuch allerdings nur 5 Minuten. Dies mag trotz Verwendung hoher Dosen von Lidocain die Ursache der fehlenden Aziditätsminderung sein. Möglicherweise wird es auch vor der gastralen Absorption zusammen mit dem Puffer ins Duodenum entleert. Es sei vermerkt, daß Nebenwirkungen in keinem Fall auftraten. —

Lidocain kommt also allenfalls als Analgetikum, am besten in gastrointestinalen Regionen mit höherem pH-Wert wie z. B. dem Ösophagus eine gewisse Bedeutung zu.

Oxethazin, ein Lokalanästhetikum, das im sauren Bereich nicht ionisiert, soll die Magensäureproduktion beim Menschen einschränken (102). Die angegebene Hemmung von

Gastrin scheint unbewiesen zu sein (51). Eine Prüfung der postprandialen Azidität des Menschen nach Oxethazin fehlt ebenfalls noch.

4.5 Allgemeine Maßnahmen

Zweifelloos wirkt sich der mit stationärer Klinikbehandlung verbundene Milieuwechsel günstig auf die Schmerzen des Ulkuskranken aus. Die Bedeutung dieser Maßnahme für die Heilungsdauer ist jedoch einstweilen nur für das Magengeschwür statistisch gesichert (35).

Klinische Erfahrung lehrt, daß auch Bettruhe zu rascher Beschwerdefreiheit beim Ulkus duoeni verhilft (49). Neue nicht abgeschlossene Untersuchungen scheinen diese Beobachtungen zu unterstützen.

Obwohl die Geschwürskrankheit des Duodenum zuweilen als klassische psychosomatische Erkrankung bezeichnet wird, hat die Psychotherapie keine Bedeutung gewonnen. Psychopharmaka (Amitryptilin, Benzodiazepoxyd und eine Kombination von beiden) senkten im Blindversuch die Basalsekretion des Magens geringer als das Placebo (117). Sie können allenfalls als Adjuvans der Ulkustherapie gelten.

4.6 Moderne Aspekte

Zahlreiche Bemühungen in den letzten Jahren waren auf die Erstellung neuer Behandlungsprinzipien für das Ulkus duodeni Leiden gerichtet. Kirsner umreißt dies treffend: „LSD and hashish have yet to be double blind tested for peptic ulcer.“ Als wichtigste Neuerungen, die sich jedoch noch sämtlich im Versuchsstadium befinden, sind zu besprechen:

4.61 Heparin

Das sulfurierte Polysaccharid Heparin senkt in Dosen von 25 000 E die mit Pentagastrin maximal stimulierte Magensekretion um 40 % (32). Es hemmt darüber hinaus die proteolytische Aktivität des Magensaftes. In tierexperimentellen Untersuchungen wies unsere Arbeitsgruppe nach, daß die Größe pentagastrininduzierter Duodenalulzera um etwa 80 % reduziert wird (119).

4.62 Glukagon

Obwohl Glukagon eine signifikante Hemmung der pentagastrinstimulierten Magensekretion beim Menschen und im Tierexperiment erzielt, vermag es die Ulkulentstehung durch Pentagastrin bei der Katze nicht zu beeinflussen (91). Ob dies auf der mangelnden Neutralisation der Salzsäure im Duodenum durch die gleichzeitig erfolgende Inhibition der Pankreasexkretion beruht, muß einstweilen offen bleiben.

4.63 Antigastrine

1967 wurde von Bedi und Gillespie eine neuartige Substanz SC 15396 mit Antigastrinwirkung beschrieben (7). Es stellte sich inzwischen heraus, daß SC 15396 weder als spezifisches Antigastrin gelten (20), noch beim Menschen angewandt werden kann, da es hier nur in toxischen Dosen die Magensekretion wirkungsvoll einschränkt (77). Antiseren gegen Gastrin hemmen die Magensekretion von Heidenhain-Hunden nach Untersuchungen von McGuigan und uns bis zu 70 % (85, 103). Es ist einstweilen nicht abzusehen, inwieweit diese Befunde praktisch verwertet werden können (16).

4.64 Sekretin

Obwohl wir das Konzept einer diffusen Duodenitis als Vorläufer oder Begleiterkrankung des Ulkus duodeni Leidens nicht bestätigen konnten (17), sind Läsionen der Dünndarmschleimhaut durch die Magensäure bekannt. Demling warf 1964 die Frage auf, ob Sekretinmangel der Duodenalschleimhaut mit verminderter Pufferung der Salzsäure im Duodenum Ursache des Geschwürleidens sei (26). Wormsley bestätigte diese Vermutung insoweit, als bei Ulkuskranken intraduodenal instillierte Salzsäure von einer geringeren Bikarbonatabgabe des Pankreas gefolgt war als bei gesunden Personen (127). Zufuhr exogenen Sekretins steigert die Bikarbonatproduktion beim Ulkuskranken und Gesunden unterschiedslos. Sekretin hemmt überdies die Gastrinwirkung auf die Belegzellen des Magens und steigert die Durchblutung der unstimulierten Magenschleimhaut (30). Grossman mißt dem Sekretin als möglichem Ulkustherapeutikum ebenso wie wir große Bedeutung zu (50). Gegenwärtig werden neue Applikationsformen, die eine intravenöse Anwendung umgeben, erprobt.

Tabelle 1

Proteinreiche Mahlzeit

	EW (g)	F (g)	KH (g)	kcal
200 g Huhn	40,2	11,4	—	276
100 g Kartoffelbrei	2,0	0,1	19,0	95
100 g Milch für Brei	3,2	3,7	4,6	64
200 g Spargelgemüse	3,8	0,6	5,8	36
15 g Butter	0,1	12,4	—	108
150 g Quark (mager)	25,8	0,9	2,7	129
100 g Erdbeeren	0,8	0,5	8,3	37
	75,9	29,6	40,4	735
kcal (‰)	41,0	37,0	22,0	100

Kohlenhydratreiche Mahlzeit

	EW (g)	F (g)	KH (g)	kcal
Hühnersuppe				
20 g Nudeln	2,6	0,6	14,8	75
100 g Huhn	20,6	5,6	—	138
Reisaufguss				
250 g Milch	8,6	9,2	11,5	160
70 g Reis	4,9	1,2	55,1	258
10 g Zucker	—	—	10,0	38
100 g Äpfel	0,3	0,4	15,0	58
	37,0	17,0	96,4	727
kcal (‰)	21,5	22,5	56,0	100

Fettreiche Mahlzeit

	EW (g)	F (g)	KH (g)	kcal
100 g Geb. Hirn	10,2	8,3	0,8	122
10 g Butter (z. Backen)	0,1	8,2	—	72
100 g Kartoffeln	2,0	0,1	19,0	85
15 g Butter (z. Braten)	0,1	12,3	—	108
150 g Kopfsalat	1,0	0,3	4,2	22
10 g Mazolaöl (f. Salat)	—	10,0	—	93
100 g Pfirsichkompott	0,4	0,1	18,2	68
50 g Schlagrahm	1,1	15,2	1,9	144
	15,8	54,5	44,1	714
kcal (‰)	9,0	67,0	24,0	100

Werte aus Documenta Geigy, Ernährungstabellen (34)

Zusammenfassend ist festzustellen, daß Gastrinantagonisten, Sekretin und möglicherweise auch Heparin oder Heparinoide auf Grund bisher vorliegender Befunde eine praktische Anwendbarkeit erwarten lassen.

Herrn Dr. Gerstner, Mathematisches Institut der Universität Erlangen-Nürnberg, und Herrn Dipl. Phys. R. Neuwirth, Medizinische Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg, bin ich für Unterstützung bei den statistischen Arbeiten sehr dankbar. Herrn P. Jaklinovic und Frau I. Neumann danke ich für die Ausführung zahlreicher Messungen.

Literatur

- 1 Achenbach, A.: Das Phenothiazinderivat Atosil und seine wichtigsten Indikationen in der Inneren Medizin. Med. Mschr. 8 (1968) 363
- 2 Ahmed, A., P. B. Marshall: Relationship between anti-acetylcholin and antiremorin activity in anti-parkinsonian and related drugs. Brit. J. Pharmacol. 18 (1962) 247
- 3 Alp, M. H., A. K. Grant: The effect of sustained release hexocyclium tablets on gastric acid secretion. Med. J. Austral. 1 (1969) 447
- 4 Andersson, S.: Gastric and duodenal mechanisms inhibiting gastric secretion of acid. In: Handbook of Physiology, Section 6, Vol. II. Hg. C. F. Code. Williams & Wilkins, Baltimore, 1967
- 5 Balfour, D. C.: Control of stomach pain. Amer. J. Gastroent. 22 (1954) 181
- 6 Bayer, L.: Über die Wirkung der Anästhesie der Magenschleimhaut auf den Pfortnerkrampf und auf das Magengeschwür. Zbl. Inn. Med. 55 (1934) 577
- 7 Bedi, B. S., G. Gillespie, I. E. Gillespie: Effect of a specific gastrin antagonist on gastric secretion in pouch dogs. Lancet 1967/I, 240
- 8 Bente, D.: Elektroencephalographie und psychiatrische Pharmakotherapie. In: Anthropol. u. naturwiss. Grundlagen der Pharmakopsychiatrie. Hg. J. D. Achelis, H. v. Dithfurt. Thieme, Stuttgart, 1963 zit. bei W. Pöldinger
- 9 Biozzi, G., G. Menè, Z. Ovary, B. N. Halpern: Action remarquable de l'antihistaminique 3277 R. P. (phenergan) sur la perméabilité et la granulopexie des petits vaisseaux. Compt. rend. Soc. biol. 144 (1950) 503
- 10 Bircher, I., V. P. Haemmerli: Diättherapie bei gastroenterologischen Erkrankungen. Versuch einer kritischen Stellungnahme. Schweiz. Med. Wschr. 97 (1967) 1687
- 11 Bircher, I., V. P. Haemmerli: Die internistische Therapie des unkomplizierten Ulkus duoden Leidens. Münch. Med. Wschr. 6 (1969) 272
- 12 Bobouris, N., J. Fletcher, J. B. Lennard-Jones: Effect of varying the size and frequency of meals. Gut 6 (1965) 118
- 13 Bockus, H. L.: Management of uncomplicated peptic ulcer. In: Gastroenterology. Hg. H. L. Bockus, Saunders, Philadelphia, 1966
- 14 Boyle, I. D.: Un unrestricted diet in duodenal ulcer. Gastroenterology 56 (1969) 1124
- 15 Buchman, E., D. T. Kaung, D. Kenneth, R. N. Knapp: Unrestricted diet in the treatment of duodenal ulcer. Gastroenterology 56 (1969) 1016
- 16 Classen, M.: Gastrin and its significance. Digestion 1 (1968) 120
- 17 Classen, M., H. Koch, L. Demling: Vergleichende Untersuchungen zur Duodenitis. Vortrag Int. Kongr. Gastroent. ASNEMGE, Prag 1968 Schattauer, Stuttgart, 1969
- 18 Classen, M., R. Neuwirth: Biotelemetrie in der Gastroenterologie. Gastroent. Fortbildungskurs, Erlangen 1969, Karger, Basel, in Druck
- 19 Classen, M.: Unveröffentlichte Resultate

- 20 Connel, A. M., W. Sircus, R. A. Hill, J. B. Leod, C. G. Thomson: A gastric secretion antagonists effect. *Lancet* 1967/II, 720
- 21 Dean, A. C. B., N. D. C. Finlayson, I. M. Murray-Lyon, D. J. C. Sherman: The duration of reduction produced by poldine methylsulphate. *Digestion* 2 (1968) 215
- 22 Debas, H. T., B. S. Bedi, G. Gillespie, I. E. Gillespie: Mechanism by which fat in the upper small intestine inhibits gastric acid. *Gastroenterology* 56 (1969) 483
- 23 Dekkers, H. J. N.: Carbohydrate diet for duodenal ulcer. *Gastroenterologia* (Basel) 86 (1956) 496
- 24 Demling, L.: *Moderne Therapie der Verdauungskrankheiten*. Urban & Schwarzenberg, München, 1961
- 25 Demling, L.: Die konservative Therapie der Gastritis und des peptischen Geschwürs. *Internist* 4 (1963) 193
- 26 Demling, L.: In: Pathogenese, Diagnostik, Klinik und Therapie der exokrinen Pankreas. Hg.: K. Keinkel, K. Schön. Schattauer, Stuttgart 1964
- 27 Demling, L., R. Ottenjann, M. Classen: Eigene Erfahrungen mit der Magenvereisung (gastric freezing) zur Behandlung des Ulkus duodeni Leidens. *Gastroenterologia* (Basel) 103 (1965) 129
- 28 Demling, L.: Pathophysiologie und Therapie des Ulcus pepticum. *Fortschr. Med.* 15 (1965) 575
- 29 Demling, L., M. Classen, J. Thebis: Telemetrie der gastralen H-Ionenkonzentration mit den Glaselektrode. Symposium f. Biotelemetrie, Erlangen, 1968, Thieme, Stuttgart, in Druck
- 30 Demling, L., M. Classen: The influence of gastrointestinal hormones on local blood flow and H-Ion concentration of the human gastric mucosa. In: Physiology of gastric secretion. Hg. L. S. Semb, J. Myren. Universitetsforlaget, Oslo 1968
- 31 Demling, L., M. Classen: Bettruhe zur Behandlung des Ulkus duodeni Leidens. Unveröffentlicht
- 32 Demling, L., C. Gärtner: Unveröffentlicht
- 33 Djyhangui, B., D. Sadeghi, J. Hemmati: The production of acute gastric ulcer by promethazine hydrochloride in the guinea pig. *Toxicol Appl. Pharmacol.* 12 (1968) 568
- 34 Documenta Geigy: Ernährungstabellen, Hg. J. R. Geigy, AG, 1962
- 35 Doll, R., F. Pygott: Factors influencing the rate of healing of gastric ulcers. *Lancet* 1952/I, 171
- 36 Doll, R., F. A. Jones, F. Pygott: Effect of smoking on the production and maintainance of gastric and duodenal ulcers. *Lancet* 1958/I, 657
- 37 Dombro, R., H. Ragins: Effect of promethazine hydrochloride on the release of gastrin in the dog.. *Nature* 215 (1967) 1225
- 38 Donaldson, R. M.: Diet and gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 52 (1967) 897
- 39 Fickentscher, H.: Nachbehandlung nach Tonsillektomie. *Ärztl. Prax.* 15 (1963) 396
- 40 Filippi, M.: L'anesthésie gastrique perorale dans l'ulcere gastrique *Presse med.* 54 (1946) 756
- 41 Flood, L. A.: Recurrence in duodenal ulcer under medical management. *Gastroenterology* 10 (1948) 18
- 42 Fonyo, J.: Das Promethazin als Lokalanästhetikum. *Wien. Klin. Wschr.* 52 (1963) 962
- 43 Food and Nutrition Board, USA: Richtlinien für die Deckung des Nährstoffbedarfs. Umschau Verlag, Frankfurt/M., 1967
- 44 Fordtran, J. S., J. A. H. Collins: Antacid pharmacology in duodenal ulcer. *New Engl. J. Med.* 274 (1966) 921
- 45 Fordtran, J. S.: Acid rebound. *New Engl. J. Med.* 279 (1968) 900
- 46 Gillespie, I. E.: Influence of antral pH on gastric acid secretion in man. *Gastroenterology* 37 (1959) 164
- 47 Gitler, C.: Digestion in the stomach. In: Mammalian Protein Metabolism. Hg. H. N. Munro, J. B. Ellison. Ac. Press, N.Y., 1964
- 48 Glasstone, S., D. Lewis: Elements of physical chemistry. Van Nostrand, Princeton, 1960

- 48^a Glatzel, H.: Die Gewürze. Ihre Wirkungen auf den gesunden und den kranken Menschen. Nicolai, Herford 1968
- 49 Grossman, M. I.: Physiologic approach to medical management of duodenal ulcer. Amer. J. dig. Dis. 6 (1961) 56
- 50 Grossman, M. I.: Treatment of duodenal ulcer with secretin: A speculative proposal. Gastroenterology 50 (1966) 912
- 51 Hafter, E.: Konservative Behandlung des gastroduodenalen Ulkus. Praxis 56 (1967) 266
- 52 Halpern, B.N., R. Ducrot: Recherches expérimentales sur une nouvelle série clinique de corps doués de propriétés antihistaminiques puissantes: Les dérivés de la thiodiphénylamine (T.D.A.). C.R. Soc. Biol. 140 (1946) 361
- 53 Halpern, B. N.: Recherches sur une nouvelle série clinique de corps doués de propriétés antihistaminiques et antianaphylactiques: Les dérivés de la thiodiphénylamine. Arch. internat. pharmacodyn. 74 (1947) 314
- 54 Halpern, B. N.: Sur le mécanisme d'action des antihistaminiques de synthèse. Presse med. 65 (1947) 949
- 55 Harvey, S. C.: Gastric antacids and digestants. In: Pharmacological basis of therapeutics. Hg. L. S. Goodman, A. Gilman, Macmillan, N.Y. 1965
- 56 Heim, F., A. Bänder: Der Einfluß mehrerer Antihistamika auf die Vaguserregbarkeit. Arch. Pharmak. Exp. Path. 213 (1951) 185
- 57 Hirschowitz, B. I.: Secretion of pepsinogen. In: Handbook of Physiology, Section 6, Vol. II, Hg. C. F. Code. Williams & Wilkins, Baltimore, 1967
- 58 Hirschowitz, B. I., G. Sachs: Atropine inhibition of insulin-, histamine-, and pentagastrin-stimulated gastric electrolyte and pepsin secretion in the dog. Gastroenterology 56 (1969) 693
- 59 Hunt, J. N., R. C. Wales: Progress in patients with peptic ulceration treated for more than 5 years with poldine; including a double blind study. Brit. med. J. 1966/II, 13
- 60 Hunt, J. N., M. T. Knox: Regulation of gastric emptying. In: Handbook of Physiology, Section 6, Vol. IV. Hg C. F. Code Williams & Wilkins, Baltimore 1968
- 61 Hwang, K.: Pharmacological background of modern anticholinergic drugs. Amer. J. Gastroent. 26 (1956) 56
- 62 Ingelfinger, F. J.: Let the ulcer patient enjoy his food. In: Controversy in Internal Medicine. Hg F. J. Ingelfinger et al. Saunders, Philadelphia 1966
- 63 Innes, I. R., M. Nickerson: Drugs inhibiting the action of acetylcholine on structures innervated by postganglionic parasympathetic nerves (antimuscarinic or atropinic drugs). In: Pharmac. Basis of Therapeutics. Hg. L. S. Goodman, A. Gilman. Macmillan, N.Y. 1965
- 64 Ivy, A. C., M. I. Grossman, W. H. Bachrach: In: Peptic Ulcer. Churchill, London, 1950
- 65 James, A. H., G. W. Pickering: The role of gastric activity in the pathogenesis of peptic ulcer. Clin. Sc. 8 (1949) 181
- 66 Johnston, D., J. C. Goligher, H. L. Duthie: Medical vagotomy: An assessment. Brit. Med. J. 1966/II, 1481
- 67 Kahn, I., G. Yaure: Zur Frage der Entstehung der Reaktion des Magensaftes bei der Verdauung. Pflügers Arch. 206 (1924) 119
- 68 Kalz, F., L. Fekete: The use of promethazine as a local anaesthetic. Canad. M. A. J. 82 (1960) 833
- 69 Kasrich, A. M., H. D. Fein: Hexocycliummethosulphate in active duodenal ulcer. Amer. J. dig. Dis. 3 (1958) 1
- 70 Kasich, A. M.: Hexocycliummethosulphate, a new anticholinergic drug in conventional and long-acting forms: Its effects on gastric secretion. Schweiz. Z. Phat. 21 (1958) 354
- 71 Kasich, A. M.: Relief of nocturnal pain in duodenal ulcer. Amer J. Gastroent. 33 (1960) 66
- 72 Kirsner, J. B.: Peptic ulcer: A review of the literature for 1966. Gastroenterology 51 (1966) 403

- 73 Kirsner, J. B.: Peptic ulcer: A review of the recent literature on various clinical aspects. *Gastroenterology* 54 (1968) 945
- 74 Kotrba, C., C. F. Code: Gastric acid secretory responses to some purified foods and to additions of sucrose or olive oil. *Amer. J. dig. Dis.* 14 (1969) 1
- 75 Kuhlmann, F. O., O. Zündorf: Klinisch-röntgenologische Grundtypen des Zwölffingerdarmgeschwürs und ihre Behandlung. *Med. Klin.* 30 (1959) 1362
- 76 Landor, J. H., P. W. Davis, R. B. Welbourn: The influence of dietary fat on canine gastric secretion. *Brit. J. Surg.* 54 (1967) 961
- 77 Langman, M. J. S.: Persönl. Mitteilung
- 78 Lawrence, J. S.: Dietetic and other methods in the treatment of peptic ulcer. *Lancet* 1952/I, 482
- 79 Lenhartz, N.: Eine neue Behandlung des Ulcus ventriculi. *Dtsch. med. Wschr.* 11 (1904) 412
- 80 Lennard-Jones, J. E., N. Babouris: A comparison between two therapeutic diets and freely chosen meals. *Gut* 6 (1965) 113
- 81 Lennard-Jones, J. E., J. Fletsher, D. G. Shaw: Effect of different foods on the acidity of the gastric contents in patients with duodenal ulcer. *Gut* 9 (1968) 177
- 82 Littman, A.: Reactive and nonreactive aluminium hydroxyde gels. *Gastroenterology* 52 (1967) 918
- 83 Long, J. F., F. P. Brooks, D. J. Sandweiss: A comparison of fats of varying saturation as inhibitors of canine gastric secretion. *Gastroenterology* 5 (1963) 638
- 83^a Malhotra, S. L.: Peptic ulcer in India and its aetiology. *Gut* 5 (1964) 412
- 84 Marotta, M., Bovet, D.: Action sur l'ulcère gastrique expérimentale du rat des dérivés de la phenothiazine et en particulier du diparcol, du parsidol et du phenergan. *Arch. int. pharmacodyn.* 86 (1951) 177
- 85 McGuigan, J. E.: Persönl. Mitteilung
- 86 Melrose, A. G., I. W. Pinkerton: Clinical evaluation of poldine methosulphate. *Brit. Med. J.* 1961/I, 1076
- 87 Meulengracht, E.: Treatment of haematemesis and melaena with food. *Lancet* 1935/II, 1220
- 88 Meurling, S.: Therapy of so-called postprandial symptom complex after gastric resection by personal administration of procaine hydrochloride. *Nord. Med.* 39 (1948) 1533
- 88^a Mitchell, R. D., J. N. Hunt, M. I. Grossman: Inhibition of basal and postprandial acid secretion and atropine in patients with peptic ulcer. *Gastroenterology* 43 (1962) 400
- 89 Moore, E. W., R. W. Scarlata: The determination of gastric acidity by the glass electrode. *Gastroenterology* 49 (1965) 178
- 90 Moore, E. W., T. L., Edwards, J. F. Paaterson: A mathematical method for estimation of maximal gastric secretory capacity. *Gastroenterology* 51 (1966) 473
- 91 Ohnhaus, E. E., H. Koch, P. Deyhle: Magensekretion und Ulkusverhütung durch Glukagon bei der Katze. *Weltkongr. Gastroenterologie, Kopenhagen 1970* (Vortr. angemeldet)
- 92 Ottenjann, R.: Carbenoxolon-Natrium. *Dtsch. med. Wschr.* 49 (1969) 2566
- 93 Pereira-Lima, J., F. Hollander: Gastric acid rebound — a review. *Gastroenterology* 37 (1959) 145
- 94 Piper, D. W., B. H. Fenton: An evaluation of antacids in vitro. *Gut* 5 (1964) 585
- 95 Piper, D. W.: Antacid and anticholinergic drug therapy of pept. ulcer. *Gastroenterology* 52 (1967) 1009
- 96 Pöldinger, W.: Kompendium der Psychopharmakotherapie. Hg. Dtsch. Hoffmann-La Roche, Grenzach 1967
- 97 Poganiuch, P., G. Ohlenschläger: Erfahrungen in der Behandlung des Hyperaziden Ulkus-Patienten mit Hexocyclium. *Med. Welt* 18 (1967) 124
- 98 Posey, E. L., R. Elliott, J. Aldridge, C. Turner, K. Franklin: Long-term anticholinergic administration and gastric secretory function in dogs. *Amer. J. dig. Dis.* 2 (1966) 421

- 99 Rider, J. A., E. J. Puletti: The use of lidocaine in the treatment of diseases of the gastrointestinal tract. *Amer. J. dig. Dis.* 10 (1959) 822
- 100 Rider, J. A., J. O. Gibbs, M. Meikle, L. F. Agecioli, A. F. Anderegg, H. C. Moeller, J. Swader: Hexocyclium (Tral) in the treatment of peptic ulcer and its effect on human gastric secretion. *Amer. J. Gastroent.* 29 (1958) 524
- 101 Rider, J. A., H. C. Moeller, J. Swader: Antisecretory effects of hexocyclium metylsulphate in long-release form. *Northwest Med.* 60 (1961) 287
- 102 Rider, J. A. et al.: *Clin. Med.* 70 (1963) 127
- 103 v. Rosenstiel, K. D.: Hemmung der Magensäureproduktion des Hundes durch Gastrinantikörper. Inauguraldissertation, Erlangen (in Vorbereitung)
- 104 Roth, J. L. A.: The ulcer patient should watch his diet. In: *Controversy in Internal Medicine*. Hg. F. J. Ingelfinger et al., Saunders, Philadelphia 1966
- 105 Ruffin, J. M., D. Cayer: The role of anticholinergic drugs in the treatment of peptic ulcer disease. *Ann. N.Y. Acad. Sc.* 99 (1962) 179
- 106 Rune, S. J.: Gastric acid secretion after ingestion of solid food. *Scand. J. Gastroent.* Vol 3, Suppl. 1, 1968
- 107 Saint-Hilaire, S., M. K. Laves, J. Kennedy, C. F. Code: Gastric acid secretory value of different foods. *Gastroenterology* 39 (1960) 1
- 108 Sanchez-Palomera, E.: The action of spices on the acid secretion, on the appetite and on the caloric intake. *Gastroenterology* 18 (1951) 254
- 108^a Sandweiss, D. J., M. H. Sugarman, G. M. Berman: Peptic ulcer, ulcer diets and arteriosclerotic (coronary) heart diseases. *Hebrew. Med. J.* 2 (1960) 272 zit. bei H. L. Bockus Nr. 13
- 109 Schmid, E.: Die Anwendung der Psychopharmaka in der Inneren Medizin. *Internist* 9 (1967) 323
- 110 Schmidt, H. A.: Persönliche Mitteilung
- 111 Schmidt, D. T.: Ulkus-Behandlung. *Med. Wschr.* 12 (1959) 788
- 112 Schneider, M. A., V. de Luca, B. J. Gray: The effect of spice ingestion upon the stomach. *Amer. J. Gastroent.* 26 (1956) 722
- 113 Schneyer, L. H., C. A. Schneyer: Inorganic composition of salvia. In: *Handbook of Physiology*, Section 6, Vol. II. Hg. C. F. Code Williams & Wilkins, Baltimore 1967
- 114 Schofield, B.: Inhibition by acid of gastrin release. In: *Gastrin*. Hg. M. I. Grossman. Univ. Calif. Press 1966
- 115 Schüle, A.: Untersuchungen über die Sekretion und die Motilität des normalen Magens. *Zschr. klin. Med.* 28 (1895) 461
- 116 Sharpless, S. K.: Miscellaneous aromatic compounds. In: *Pharmac. Basis of Therapeutics*. Hg. L. S. Goodman, A. Gilman. Macmillan N.Y. 1965
- 117 Stolz, P.: Beeinflussung von Sekretion und Motilität des Magens durch Psychopharmaka. Inauguraldissertation, Erlangen (in Vorbereitung)
- 118 Sun, D. C. H.: Long-term anticholinergic therapy for prevention of recurrences in duodenal ulcer. *Amer. J. dig. Dis.* 9 (1964) 706
- 119 Takebe, T., E. E. Ohnhaus, H. Koch: Der Einfluß von Heparin auf die durch Pentagastrin induzierten Ulzera duodeni bei der Katze. Vortrag Weltkongr. Gastroenterol., Kopenhagen 1970 (angemeldet)
- 120 Truelove, S. C.: Stilboestrol, Phenobarbitone, and diet in chronic duodenal ulcer. *Brit. Med. J.* 1960/II, 559
- 121 Trummer, W.: Über die Behandlung von schmerzhaften Affektionen des Magens mit Atosil-Sirup. *Ther. Gegenw.* 8 (1953) 297
- 122 Weinstein, L., R. E. Olson, T. B. Van Itallie: Diet as related gastrointestinal function. *J. Amer. Med. Ass.* 176 (1961) 935
- 123 Wiedling, S.: Xyloraine — The pharmacological basis of its clinical use. *Almqvist & Wiksell*, Stockholm 1964
- 124 Williams, C. B., A. P. M. Forrest, H. Campbell: Buffering capacity of food in relation to stimulation of gastric secretion. *Gastroenterology* 55 (1968) 567
- 125 Wirth, W., R. Gösswald, K. H. Risse, V. Hörlein: *Pharmakologische*

Untersuchungen in der Reihe der Diphenyl-Carbamidsäuretheioester.
Arch. intern. pharmacodyn. 151 (1964) 515

126 Woodward, E., H. Shapiro: Inhibition of acid-induced peptic ulcer
pain by local anesthetics. J. appl. Physiol. 8 (1956) 357

127 Wormsley, K. G.: Response to duodenal acidification in man. Scand.
J. gastroent. 8 (1969) 717

Priv.-Doz. Dr. M. Classen

Medizinische Klinik und

Poliklinik der Universität

Erlangen-Nürnberg

852 Erlangen, Krankenhausstraße 12

